



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 43 09 339 A 1**

⑤1 Int. Cl.⁵:
A 61 K 35/56

②1 Aktenzeichen: P 43 09 339.6
②2 Anmeldetag: 17. 3. 93
③ Offenlegungstag: 22. 9. 94

DE 43 09 339 A 1

⑦1 Anmelder:

Wissenschaftlich konsultatives Zentrum, Moskau,
RU; Internationales Innovations-Centrum GmbH,
O-1100 Berlin, DE; Broers, Dieter, O-1058 Berlin, DE;
Birtschenko, Nikolaj A., 10369 Berlin, DE

⑦4 Vertreter:

Hübner, A., Dipl.-Jur.; Neumann, G., Dipl.-Ing.;
Radwer, D., Pat.-Anwälte, 10317 Berlin

⑦2 Erfinder:

Kudrjašov, Jurij Borisovič, Prof., Moskau/Moskov,
RU; Perov, Jurij Filippovič, Dr., Moskau/Moskva,
RU; Gontšarenko, E. N., Moskau/Moskva, RU; Daev,
L. I., Moskau/Moskva, RU; Lebedeva, T. P.,
Moskau/Moskva, RU; Časovskoy, W. A.,
Moskau/Moskva, RU

⑥4 Biologisch aktives pharmazeutisches Präparat

⑤7 Die Erfindung betrifft ein biologisch aktives pharmazeuti-
sches Präparat natürlicher Herkunft.
Erfindungsgemäß enthält es ein saures Hydrolysat aus
Mytilusarten, vorzugsweise ein aminosäure-, melanoldine-
und spurenelementehaltiges Hydrolysat aus *Mytilus edulis*
und *Mytilus galloprovincialis*.
Gegenstand der Erfindung sind außerdem verschiedene
Verwendungen dieses Präparates. Es ist vor allem als
prophylaktisches und therapeutisches Radiopharmaka bei
Mensch und Tier geeignet, wirkt entzündungshemmend,
stimuliert Regenerationsprozesse nach Verletzungen und
Operationen sowie die Blutproduktion, insbesondere unter
Bedingungen der Chemo- und Radiotherapie von Geschwül-
sten. Als wirksam haben sich die erfindungsgemäßen Präpa-
rate ferner unter Bedingungen des psychischen und/oder
physischen Stresses und als Geroprotektor erwiesen.

DE 43 09 339 A 1

Beschreibung

Gegenstand der Erfindung ist ein biologisch aktives pharmazeutisches Präparat natürlicher Herkunft, das sich durch eine hohe immunmodulierende Wirkung auszeichnet. Das Präparat verfügt über ein breites Wirkungsspektrum und ist daher in hervorragender Weise für die Erhöhung der Widerstandsfähigkeit des menschlichen und tierischen Organismus in vielfältiger Weise verwendbar.

Pharmazeutika zur Minderung der schädlichen Wirkungen und Folgen radioaktiver und anderer Strahlungen sind in jüngster Zeit immer häufiger in den Mittelpunkt des wissenschaftlichen Interesses und der öffentlichen Diskussion gerückt, nicht zuletzt im Zusammenhang mit der Havarie im Atomkraftwerk Tschernobyl, den Folgen der Zerstörung der Ozonschicht und der wachsenden Umweltbelastungen überhaupt.

So ist eine Gruppe aktiver Mittel natürlicher Herkunft bekannt (Extrakte der *Eleutheracoccus*; der rosa *Radiola*), die die Fähigkeit besitzen, die Immunität des Organismus gegen die Entwicklung bösartiger Geschwülste zu erhöhen und die Neigung des Organismus zur Metastasierung und zu Rückfällen zu senken.

Bekannt sind auch Methoden zur Absonderung von Radionukliden aus dem Organismus. Sie lassen sich nach zwei Gruppen systematisieren.

Die eine Gruppe der Methoden zielt auf die beschleunigte Entfernung von Isotopen aus den primären Depots, den Atmungswegen, der Lunge, dem Magen-Darm-Kanal und dem verletzten Gewebe. Zu dieser Gruppe gehören solche Methoden, wie die Spülung des Nasen-Rachen-Raumes und die Magenspülung sowie physiologische Methoden, wie die Stimulation der Sekretion der Schleimhäute, der Bronchien und die Verwendung von Brechmitteln.

Als nur bedingt wirksam hat sich die Verwendung von Mitteln erwiesen, die die Aufnahme der Radionuklide behindert (z. B. Alginate, Pektine, Ionenaustauscher vom Typ des Berliner Blau) bzw. die Radionuklide im Darm in Form eines Gels binden (wie Bariumsulfat und Aluminiumsulfat).

Die andere Gruppe der Methoden ist auf eine beschleunigte Entfernung von Isotopen, die vom Organismus resorbiert wurden, gerichtet. Hierzu zählt vor allem die Isotopenverdünnung, d. h. das Einführen von nichtradioaktiven Isotopen oder chemischen Analogon des radioaktiven Elementes, dessen Dekorporierung gesichert werden soll. Als klassisches Beispiel der Isotopenverdünnung sei die Verwendung von nichtradioaktivem Jod erwähnt.

Mit diesen Methoden verbindet sich jedoch auch eine Reihe negativer Eigenschaften. Sie weisen zum Teil toxische Wirkungen auf, sind nur mittels Veneninjektion anwendbar und wenig effektiv bei der Entfernung von in Geweben fixierten Isotopen.

Aufgabe der Erfindung ist es daher, ein pharmazeutisches nichttoxisches Präparat natürlicher Herkunft bereitzustellen, das insbesondere eine hohe immunmodulierende Wirkung für den menschlichen und tierischen Organismus aufweist und sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch verwendbar ist.

Weitere Aufgabe der Erfindung ist es, ein pharmazeutisches Präparat zur Verfügung zu stellen, das gegebenenfalls mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger insbesondere Schutz vor den schädlichen Wirkungen radioaktiver Strahlungsdosen und der UV-Strahlung sowie toxischen Stoffen bietet, das die Dekorporation von vom Organismus resorbierter Radionuklide und die Blutproduktion auch unter Bedingungen der Chemo- und Radiotherapie von Geschwülsten stimuliert, das Regenerationsprozesse nach Verletzungen und Operationen fördert, entzündungshemmend wirkt und als Geroprotektor sowie bei physischem und psychischem Streß verwendbar ist.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe durch ein pharmazeutisches Präparat gelöst, das ein auf an sich bekannte Art und Weise erhaltenes saures Hydrolysat aus *Mytilus*-arten, vorzugsweise *Mytilus edulis* und *Mytilus galloprovincialis* enthält.

Vorzugsweise enthält die pharmazeutische Präparation ein aminosäure-, melanoidine- und spurenelementehaltiges saures Hydrolysat nachfolgender Zusammensetzung und physikalisch-chemischer Eigenschaften.

Das aus *Mytilus edulis* und *Mytilus galloprovincialis* erhaltene saure Hydrolysat weist eine Dichte von 1,175 bis 1,190 g/cm³ auf, enthält trockene Stoffe von 33 bis 40% und Natriumchlorid von 17 bis 22% Masseanteile und besitzt einen pH-Wert von 5,0 bis 6,7.

Vorzugsweise setzt es sich zusammen aus Aminosäuren und Ammoniak von 10 bis 15%, Melanoidinen bis zu 0,06%, Lipiden bis zu 0,07%, Spurenelementen bis zu 0,06%, Natriumchlorid von 20 bis 25% und Wasser bis zu 65%.

Vorteilhafterweise enthält das Aminosäuregemisch die Aminosäuren Asparagin, Threonin, Serin, Glutaminsäure, Prolin, Glycin, Alanin, Cystin, Valin, Methionin, Isoleucin, Tyrosin, Phenylalanin, Ornithin, Lysin, Hydroxy-Lysin, Histidin, Arginin und Taurin.

Erfindungsgemäß enthalten 1 g Hydrolysat neben 2,1 bis 3,1 mg Ammoniak Asparagin 23 bis 32 mg; Threonin 6,6 bis 12,6 mg; Serin 6,5 bis 12,5 mg; Glutaminsäure 32 bis 44 mg; Prolin 7,9 bis 13,9 mg; Glycin 9,4 bis 17,4 mg; Alanin 7,2 bis 13,2 mg; Cystin 1,6 bis 2,6 mg; Valin 7,2 bis 11,2 mg; Methionin 3,5 bis 6,5 mg; Isoleucin 8,1 bis 14,1 mg; Tyrosin 4,5 bis 8,5 mg; Phenylalanin 6,9 bis 10,1 mg; Ornithin 0,2 bis 0,4 mg; Lysin 13,1 bis 20,1 mg; Hydroxy-Lysin 0,45 bis 0,75 mg; Histidin 3,0 bis 6,0 mg; Arginin 10,4 bis 17,4 mg und Taurin 1,6 bis 2,0 mg.

Besonders bevorzugt enthält es je g Hydrolysat Asparagin 27,6 mg; Threonin 9,6 mg; Serin 9,5 mg; Glutaminsäure 38,1 mg; Prolin 14,9 mg; Glycin 13,4 mg; Alanin 10,2 mg; Cystin 2,1 mg; Valin 9,2 mg; Methionin 5,0 mg; Isoleucin 11,2 mg; Tyrosin 6,5 mg; Phenylalanin 8,5 mg; Ornithin 0,3 mg; Lysin 16,6 mg; Hydroxy-Lysin 0,6 mg; Histidin 4,5 mg; Arginin 13,9 mg und Taurin 1,8 mg.

Gemäß der Erfindung enthält das Hydrolysat außerdem folgende Elemente als Spurenelemente: Eisen, Phosphor, Chrom, Nickel, Zink, Kobalt, Molybdän, Mangan, Blei, Aluminium und Barium, und zwar mit einem Anteil je ml Hydrolysat Eisen 240 bis 340 µg; Phosphor 290 bis 350 µg; Chrom 20 bis 26 µg; Nickel 9,0 bis 13,0 µg; Zink 9,0 bis 15,0 µg; Kobalt 0,29 bis 0,35 µg; Molybdän 0,35 bis 0,45 µg; Mangan 3,6 bis 4,35 µg; Blei 0,17 bis

0,22 µg; Aluminium 0,018 bis 0,023 µg und Barium 17 bis 23 µg.

Besonders bevorzugt enthält es je ml Hydrolysat Eisen 288 µg; Phosphor 320 µg; Chrom 23 µg; Nickel 11,4 µg; Zink 12,0 µg; Kobalt 0,32 µg; Molybdän 0,4 µg; Mangan 4,0 µg; Blei 0,2 µg; Aluminium 0,02 µg und Barium 20 µg.

Das erfindungsgemäße Hydrolysat enthält eine hochmolekulare dunkelgefärbte Fraktion mit Stoffen der Eiweißnatur, die zusammen mit den enthaltenen Melanoidinen einen alkalilösbaren Komplex bilden, wobei die Menge dieser Fraktion 0,001% der Ausgangsmenge des Hydrolysats beträgt. Sie wird in drei Fraktionen geteilt, eine Fraktion mit einem Molekulargewicht von $1,2 \times 10^6$ (10%), eine zweite Fraktion mit einem Molekulargewicht von 5×10^5 (5%) und einer dritten Fraktion mit einem Molekulargewicht von $2-3 \times 10^5$ (85%).

Die alkalilösbare Fraktion macht 0,01% vom Ausgangsprodukt aus bei einem Molekulargewicht von 10 000 bis 15 000 Dalton.

Die säurelösliche Fraktion macht 0,04% der Menge des Ausgangshydrolysats aus, bei einem Molekulargewicht der Stoffe dieser Fraktion von 3000 bis 5000 Dalton.

Gegenstand der Erfindung sind außerdem ein Verfahren zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparates sowie verschiedene Verwendungen des Präparates, welches das vorstehend erläuterte aminosäure-, melanoidin- und spurenelementehaltige saure Hydrolysat enthalten, und das überraschenderweise eine hohe immunmodulierende Wirkung besitzt, insbesondere hinsichtlich der antikörperproduzierenden Zellen, der Aktivierung der Blasttransmutationsreaktion und der Förderung der Regeneration des Immunsystems nach einer Immundepression.

Pharmazeutische Präparate mit diesem Hydrolysat besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften und sind vor allem vorzüglich als prophylaktisches und therapeutisches Radiopharmaka bei Mensch und Tier geeignet.

Es wurde außerdem gefunden, daß derartige Präparate zur Prophylaxe vor Schädigungen durch UV-Strahlung und vor den Wirkungen toxischer Stoffe und zur Therapie derartiger Verletzungen geeignet sind. Sie wirken ferner entzündungshemmend und stimulieren Regenerationsprozesse nach Verletzungen und Operationen sowie die Blutproduktion, insbesondere unter Bedingungen der Chemo- und Radiotherapie von Geschwülsten. Als wirksam haben sie sich ferner unter Bedingungen des physischen und/oder psychischen Stresses und als Geroprotektor erwiesen.

Es ist bekannt, daß die Strahlenschutzwirkung pharmazeutischer Präparate natürlicher Herkunft, wie Aminosäuren, Vitamine, Spurenelemente usw. durch eine Reihe von Faktoren charakterisiert wird.

Fundierte Erkenntnisse über die Aktivität von Radioprotektoren liefert eine komplexe Bewertung des Einflusses derartiger pharmazeutischer Präparate auf die Sterblichkeit bestrahlter Tiere und die schädlichen Folgen kleinerer Strahlungsdosen, wie Aplasie des Knochenmarkes, der Milz und der Schleimhaut des Dünndarmes, Erhöhung der Chromosomenaberration in den sich teilenden Zellen des Knochenmarks und der Störung der Blutgerinnung.

Überraschend wurde festgestellt, daß die Verwendung des erfindungsgemäßen Präparates die Überlebenswahrscheinlichkeit von Tieren, die in Dosen von LD 70–80/30 (FID-1,25) bestrahlt wurden, erhöht, den Knochenmarkschwund senkt, den Wiederaufbau seiner Zellstruktur bei bestrahlten Tieren beschleunigt sowie die Chromosomenaberrationen in den blutbildenden Zellen senkt und das haemorrhagische Syndrom zurückdrängt. Die Anmelder halten es für besonders wichtig, hervorzuheben, daß der durch Verwendung des erfindungsgemäßen Präparates erzielte Zustand erhöhter Widerstandsfähigkeit des Organismus, darunter auch gegen radioaktive Strahlung für längere Zeit erhalten bleibt, mindestens bis zu 3 Wochen nach Beendigung der Einnahme des Präparates. Für besonders wertvoll halten die Anmelder die positiven Wirkungen des erfindungsgemäßen Präparates auf die Dekorporation von vom Organismus resorbierter Radionuklide. Seiner Antioxydationsaktivität nach ist das erfindungsgemäße Präparat einem der besten Antioxydanten, dem Tokopherol, überlegen. Es ist darüber hinaus nicht toxisch.

Die folgenden Beispiele dienen der Illustration der oben beschriebenen Erfindung, sie sollen jedoch diese in ihrem Umfang und deren Verwendung in keiner Weise einschränken. Die bei den einzelnen Beispielen verwendete pharmazeutische Präparation wird als MIGI-K bezeichnet.

1. Beispiel

Therapeutische Verwendung des Präparates MIGI-K zur Dekorporation von Radionukliden aus dem Organismus

Besonders gefährlich für den Menschen sind bekanntermaßen die inkorporierten Radionuklide, die bei der Uranspaltung entstehen, insbesondere Strontium-90 und Cäsium-137 als langlebige Isotope.

Die Versuche zur Bewertung der Wirksamkeit des erfindungsgemäßen Präparates MIGI-K erfolgten an Mäuse-Männchen, mit einem Gewicht von 20 ± 5 g. Diesen Mäusen wurden einmalig in den Bauchraum Chlorsalze der Isotope Calcium-45 und Rubidium-86 als Analoge von Strontium-90 und Cäsium-137 injiziert. Beobachtet wurde die Inkorporation dieser Isotope im Blut, der Leber, den Knochen, dem Dünndarm, der Milz und dem Muskelgewebe dieser Tiere.

Die Versuchstiere waren in 3 gleich große Gruppen eingeteilt:

die erste, die Kontrollgruppe, bekam normale Futterration, die zweite erhielt das erfindungsgemäße Präparat mit Wasser (0,2 ml für ein Tier pro Tag) und die dritte Gruppe die gleiche Menge des Präparates im Futter.

Das Calcium-45 wurde als Chlorsalz mit 0,06 kBk pro 20 g Körpergewicht der Tiere in den Bauchraum injiziert.

Die Inkorporation des Rubidium-86 in Organen und Geweben wurde an Mäusen untersucht, die das erfindungsgemäße Präparat mit Wasser bekamen. Sie erhielten in den Bauchraum 0,8 ml Rubidiumchlorid pro 20 g

Körpergewicht mit $Aud = 0,11$ kBk/ml injiziert.

Die Veränderungen in der Inkorporation der Radionuklide wurden am 3., 6., 9. und 12. Tag nach der Impfung untersucht.

Die Ergebnisse der Versuche sind in Tabelle 1 (Versuche mit ^{45}Ca) und in Tabelle 2 (Versuche mit ^{86}Rb) zusammengefaßt. Sie zeigen, daß der Gehalt an Rubidium-86 in allen Organen der Tiere, die das erfindungsgemäße Präparat bekamen, im Vergleich zu den Kontrolltieren auf niedrigerem Niveau liegt, etwa um 23-25% niedriger. Ähnliche Ergebnisse zeigten auch die Versuche mit Calcium-45. Die hohe Wirksamkeit des erfindungsgemäßen Präparates in bezug auf die Entfernung von Radionukliden aus dem Organismus beruht auf seinem hohen Gehalt an Spurenelementen, die eine Isotopenverdünnung und einen Ionenaustausch bewirken und dem Gehalt an Melanoiden, die als Komplexbildner fungieren.

2. Beispiel

Prophylaktischer Einfluß von MIGI-K auf das Wachstum experimenteller Geschwülste

Die Versuche zur Hemmung des Wachstums experimenteller Neubildungen unter Verwendung des erfindungsgemäßen Präparates MIGI-K wurden an überimpfbaren Stämmen von Mäuse- und Rattengeschwülsten durchgeführt. Entsprechend den Empfehlungen des Nationalen onkologischen Zentrums der Vereinigten Staaten von Amerika wurden hierzu das Sarkom-45 und das Ehrlich-Asziteskarzinom (solide Form), die man beim Screening von Antigeschwulstpräparaten benutzt, ausgewählt. Die Geschwulst des Sarkom-45 impfte man den Ratten der Wistar-Linie in Form einer Zellsuspension in 0,85%iger NaCl-Lösung im Verhältnis 1 : 1 und einer Konzentration der Zellen von $0,5 \times 10^6$ Zellen/ml einmalig in die linke Flanke, und zwar 0,5 ml pro Tier. Am 7. Tag nach der Impfung wurde begonnen, die Größe der Geschwulst zu messen.

Am 7.—8. Tag der Entwicklung des Aszites (5.—20. Passage des Stammes) verdünnte man mit dem Eaglemedium und dem Hanksmedium unter sterilen Bedingungen und in Kälte im Verhältnis 1 : 5, um eine Zellsuspension von $0,7 - 1,0 \times 10^6$ Zellen/ml zu bekommen, die den Mäusenännchen F1 (CBA C57B1) in die Muskel des rechten Schenkels geimpft wurde. 20—30 Tage vor der Impfung bekamen die Tiere beider Gruppen das erfindungsgemäße Präparat in Dosen von 5 g/kg Masse je Tag verabreicht. Die Tiere der beiden Kontrollgruppen, denen auch die Geschwulst geimpft wurde, bekamen das erfindungsgemäße Präparat nicht.

Die Ergebnisse der prophylaktischen Wirkung des erfindungsgemäßen Präparates auf das Wachstum der experimentellen Geschwülste sind in den Tabellen 3 und 4 dargestellt.

Tabelle 3

Prophylaktische Wirkung von MIGI-K auf das Wachstum des Sarkom-45 bei Ratten

Tage nach der Impfung der Geschwulst					
		7	9	11	13
Größe der Geschwulst	Kontrolle	2330 + 450	3360 + 620	4330 + 990	8400 + 1140
	Präparat	780 + 240	1280 + 220	2050 + 670	4850 + 820
Richtigkeit der Verschiedenheiten		P / 0,01	P / 0,01	P / 0,05	P / 0,05

Tabelle 4

Prophylaktische Wirkung von MIGI-K auf das Wachstum des Mäusekarzinoms Ehrlich

Tage nach der Impfung der Geschwulst			
		17	28
Größe der Geschwulst	Kontrolle	12630 + 860	27790 + 1040
	Präparat	6060 + 540	16750 + 1520
Richtigkeit der Verschiedenheiten		P / 0,01	P / 0,01

Die in den Tabellen 3 und 4 dargestellten Ergebnisse belegen eindeutig das wesentlich langsamere Wachstum

der Geschwülste bei den Tieren, die das erfindungsgemäße Präparat bekamen, im Vergleich zu den Tieren der jeweiligen Kontrollgruppe.

Darüber hinaus wurden auch deutliche Unterschiede im Überlebensverhältnis der Mäuse-Geschwulstträger festgestellt. In 1,5 Monaten starben alle Kontrollmäuse, während bei den Tieren der Gruppe, die MIGI-K bekamen, das Überlebensverhältnis 10–40% betrug.

3. Beispiel

Verwendung des Präparates MIGI-K zur Stärkung der gesamten nichtspezifischen Immunität des menschlichen Organismus

Das Beispiel zeigt die Wirksamkeit des Präparates auf die Stärkung des Immunsystems des Organismus unter Bedingungen sekundärer Immundefizite, die durch Infektionskrankheiten und Streß erzeugt wurden.

Es wurden der Immunstatus und das Interferonsystem, das bekanntlich über ausgeprägte immunregulierende und Antiviruseigenschaften verfügt, untersucht. Die Immunität wurde an Hand des prozentualen und absoluten Gehaltes der T-Lymphozyten bei der Reaktion der Rosettenbildung mit den Erythrozyten des Hammels und der Aktivität der T-Lymphozyten in der Reaktion der Blasttransformation mit dem Mytogen FGA verglichen.

Der Interferonstatus wurde auf der Grundlage des Gehalts an endogenem Interferon im Blut und der Fähigkeit der Lymphozyten zur Synthese des — und -Interferons bewertet.

Zusätzlich wurden mit der Radioimmunmethode Funktionen der Nebennierenrinde nach dem Gehalt des Cortisols im Blutserum, des somatotropen Hormons und des Insulins untersucht.

Der Versuch bezieht sich auf zwei Gruppen von Personen:

Gruppe A — Personen mit häufigen nichtspezifischen Infektions- und Entzündungskrankheiten und Veränderungen der immunologischen Aktivität; Gruppe B — Sportler/Schlittschuhläufer in der Zeit hoher und intensiver physischer Belastungen, die von erheblichen Anspannungen des regulierenden Systems des Organismus, insbesondere des Immunsystems, begleitet sind sowie Personen, die keinen Sport treiben.

Den Personen beider Gruppen wurde das Präparat über einen Zeitraum von 3 Wochen in einer Dosis von zweimal täglich 1 Teelöffel verabreicht. Die Personen wurden vor und nach der Einnahme des Präparates MIGI-K untersucht.

Die Ergebnisse der Einnahme des Präparates durch Personen der Gruppe A sind in Tabelle 5 angeführt.

Tabelle 5

Einfluß des Präparates MIGI-K auf den Zustand des Hormon- und Interferonsystems bei Personen der Gruppe A

	Interferon, Einh./ml		Cortisol	Hormone ng/ml STG	Insulin
	σ	Γ			
vor Einnahme von MIGI-K	$6,9 \pm 1,1$	$47,8 \pm 0,9$	$75,2 \pm 18$	$0,85 \pm 0,31$	$1,66 \pm 1,12$
nach der Einnahme	$54,9 \pm 2,2^*$	$95,5 \pm 0,6^*$	$189,1 \pm 27,1^+$	$0,88 \pm 0,3$	$24,2 \pm 10,8^+$
Norm	64,01	52,5	60 - 230	0 - 7	2 - 20

Anmerkung: * P / 0,01; + P / 0,05; Norm - gesunde Personen

Aus den Werten der Tabelle 5 ist ersichtlich, daß die Einnahme des Präparates zur Aktivierung der Produktion von — und -Interferon geführt hat; in Einzelfällen wurden hohe Werte bis zu 256 Einheiten/ml erreicht. Außerdem konnte parallel dazu gleichgerichtet eine Erhöhung des Cortisol- und Insulingehaltes im Blutserum beobachtet werden.

Die Ausgangsuntersuchung der Gruppe B erfolgte nach Beendigung der Periode der Einnahme des Präparates MIGI-K während einer Zeit hoher Trainingsbelastungen der Sportler. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in Tabelle 6 zusammengefaßt.

Die Testpersonen wurden in zwei Untergruppen eingeteilt, die eine davon bekam das Präparat und die andere Placebo (Tomatensaft) verabreicht. Als Norm wurden die Ergebnisse der Untersuchung der gesunden, keinen Sport treibenden Personen genommen.

Die größten Veränderungen wurden beim prozentualen und absoluten Gehalt an T-Lymphozyten festgestellt, der sich deutlich vergrößert und sich der Norm in beiden Gruppen angenähert hatte, während sich die Blasttransformationsreaktion unterschiedlich gerichtet vollzog.

Bemerkenswert ist auch die Erhöhung der Fähigkeit der Lymphozyten zur Produktion von -Interferon bei der Gruppe der Sportler, denen das Präparat verabreicht wurde. Gleichzeitig wurde bei den Schlittschuhläufern, die Placebo eingenommen hatten, eine Reduzierung der -Interferonproduktion festgestellt, ungeachtet des höheren Ausgangsniveaus im Vergleich zur ersten Sportleruntergruppe. Die Verringerung des Cortisolgehalts im Blutserum der beiden Sportleruntergruppen beruht darauf, daß die immun- und interferonstimulierende Wirkung des Präparates durch den Einfluß auf die Funktion der Nebennierenrinde vermittelt wird. Somit kommt es durch die Wirksamkeit des Präparates zur Modulation der hormonellen Aktivität mit der Tendenz zum normalen Niveau. Es ist wahrscheinlich, daß gerade dieser Prozeß den korrigierenden Einfluß des Präparates auf die nichtspezifische Resistenz des Organismus vermittelt.

4. Beispiel

Verwendung des Präparates MIGI-K zum Schutz vor den schädlichen Wirkungen von UV-Strahlung

Der Abbau der Ozonschicht, die die Erdbiosphäre vor kosmischer UV-Strahlung schützt, führt zur Erhöhung der Intensität dieser Strahlung in der B-Zone (280—320 nm), die bekanntlich zur Ausbildung unerwünschter Erscheinungen im menschlichen und tierischen Organismus führt, wie Kanzerogenese und Immunstörungen.

Die existierenden Vorstellungen über den Anteil der aktiven Formen des Sauerstoffs und von Prozessen der peroxidischen Oxidation von Lipiden an den schädlichen Wirkungen der UV-Strahlung waren Ausgangspunkt für die Untersuchung der Schutzwirkung des Präparates bei dieser Art von Schädigungen.

Die Untersuchungen wurden an weißen männlichen Ratten durchgeführt, denen das Präparat mit Wasser im Verlauf von 30 Tagen vor der UV-Bestrahlung, und zwar mit einer täglichen Dosis von 5 g des Präparates pro 1 kg der Tiermasse verabreicht wurde.

Ein Hautabschnitt auf der Bauchseite der Tiere mit einer Fläche von 20 cm², dem 1 Tag vor der Bestrahlung der Haarpelz entfernt wurde, ist einer UV-Bestrahlung mit Dosen von 50 kJ/m² und 215 kJ/m² ausgesetzt worden. Bei diesen Tieren wurden 0,5; 12; 24; 72 und 120 Stunden nach der Bestrahlung in der Haut und der Leber der Zustand des Systems der peroxidischen Oxidation der Lipide untersucht: die Lipoantioxidantien, die Superoxiddismutase, die Glutathionperoxidase und die Glutathionreduktase. Im Ergebnis der durchgeführten Tests wurde eine bedeutende Intensivierung der Prozesse der peroxidischen Oxidation der Lipide unter Wirkung der UV-Strahlung festgestellt.

In der Haut wurde der größte Anstieg der peroxidischen Oxidation der Lipide beobachtet, und zwar sofort nach der Bestrahlung und im Verlauf von 5 Tagen danach, während in der Leber nur ein Maximum im Verlauf 3 bis 5 Tagen beobachtet wurde.

Der Anstieg des Gehaltes an Produktion der peroxidischen Oxidation erreichte $280,4 \pm 14,2\%$ der Norm sofort nach der Bestrahlung, in der Leber bis zu $184,2 \pm 4,8\%$ der Norm 3 Tage nach der Bestrahlung, während bei Tieren, die das Präparat erhalten hatten, keine Ansammlung von Produkten der Oxidation zu verzeichnen war, weder in der Haut, noch in der Leber.

Der Effekt der Ansammlung von Produkten der peroxidischen Oxidation der Lipide in der Haut und der Leber bei UV-Bestrahlung verlief vor dem Hintergrund einer tiefen Unterdrückung der sie regulierenden fermentativen Systeme.

Sofort nach der UV-Bestrahlung sind die Aktivitäten von Superoxiddismutase und Glutathionperoxidase in der Haut bis auf $47,3 \pm 9,7\%$ und $68,0 \pm 7,6\%$ und nach 3 Tagen entsprechend bis auf $36,0 \pm 4,9\%$ und $46,2 \pm 2,4\%$ der Norm gesunken.

In der Leber kam es zu einer Unterdrückung der Aktivitäten dieser Fermente erst, als die zweite Phase ihres Absinkens in der Haut zu beobachten war, und zwar am 3. bis 5. Tage nach der UV-Bestrahlung. Am dritten Tag nach der Bestrahlung sanken die Aktivitäten von Superoxiddismutase, Glutathionsperoxidase und Glutathionsreduktase in der Leber entsprechend bis auf $54,3 \pm 12,2\%$, $57,5 \pm 8,4\%$ und $70,8 \pm 7,3\%$ der Norm. Die vorherige Einnahme des Präparates hat in wesentlichem Maße die tiefe Unterdrückung der Aktivität von Superoxiddismutase und Glutathionperoxidase verhindert und hat die weniger ausgeprägte Störung der Aktivität von Glutathionreduktase in der Haut und der Leber der Ratten, die der UV-Bestrahlung ausgesetzt waren, vollständig beseitigt.

Im Zusammenhang mit dem oben dargelegten kann gesagt werden, daß der schädliche Einfluß der UV-Strahlung, der in der Intensivierung von Prozessen der peroxidischen Oxidation der Lipide besteht, zuerst in der Haut zu beobachten ist und danach auch in der Leber. Der Einfluß der Strahlung auf die Leber trägt vermittelnden systemischen Charakter. Die Einwirkung der UV-Strahlung auf die Haut führt zu einer ausgeprägten Senkung der Konzentration von nichtfermentativen Regulatoren der peroxiden Oxidation der Lipide, d. h. der lipophilen Antioxidanten. Eine längere prophylaktische Einnahme des erfindungsgemäßen Präparates hat — wie die Untersuchungen zeigten — die Entwicklung von unerwünschten Effekten der UV-Strahlung vollständig oder teilweise verhindert.

Tabelle 1

Anhäufung von ^{45}Ca bei Mäusen bei einmaliger Einführung von Isotopen in verschiedene Organe des Bauchraumes unter Einnahme des Präparates MIGI-K als Zusatz zur Futterration

Aktivität Imp/min je mg Gewebe	Kontrolle			MIGI-K /			H ₂ O		
	3.Tag	6.Tag	9.Tag	12.Tag	3.Tag	6.Tag	9.Tag	12.Tag	
Organ									
Blut	59,3 ± 7,7	*	*	*	29,4 ± 5,4	*	*	*	*
Leber	14,1 ± 3,7	*	*	*	13,3 ± 3,6	*	*	*	*
Milz	21,7 ± 4,6	*	*	*	26,2 ± 5,1	*	*	*	*
Dünndarm	16,6 ± 3,5	*	*	*	12,0 ± 3,5	*	*	*	*
Knochen	1293 ± 35,9	392,2 ± 19,8	248,3 ± 15,7	202,7 ± 14,2	596 ± 24,4	316,6 ± 17,8	142,8 ± 11,9	185,7 ± 13,6	
Aktivität Imp/min je mg Gewebe	Kontrolle			MIGI-K /			Futter		
	3.Tag	6.Tag	9.Tag	12.Tag	3.Tag	6.Tag	9.Tag	12.Tag	
Organ									
Blut	59,3 ± 7,7	*	*	*	22,9 ± 4,8	*	*	*	*
Leber	14,1 ± 3,7	*	*	*	14,7 ± 3,8	*	*	*	*
Milz	21,7 ± 4,6	*	*	*	14,8 ± 3,8	*	*	*	*
Dünndarm	16,6 ± 3,5	*	*	*	14,8 ± 3,8	*	*	*	*
Knochen	1293 ± 35,9	392,2 ± 19,8	248,3 ± 15,7	202,7 ± 14,2	715 ± 26,7	291,5 ± 17,1	137,1 ± 11,7	180,0 ± 13,4	

Anmerkung: * auf gleichbleibendem Niveau

Tabelle 2

Veränderung des Gehalts an ^{86}Rb in verschiedenen Organen und Geweben
von Mäusen unter dem Einfluß des Präparates MIGI-K

Organ	Kontrolle			MIGI-K		
	4. Tag	5. Tag	6. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag
Milz	$294 \pm 14,2$	$200,3 \pm 14,1$	$165,5 \pm 12,8$	$176,4 \pm 13,3$	$182,4 \pm 13,5$	$129,6 \pm 11,4$
Leber	$157,3 \pm 12,5$	$179,6 \pm 13,4$	$150,4 \pm 12,3$	$144,0 \pm 12,0$	$173,2 \pm 13,2$	$118,9 \pm 10,9$
Dünndarm	$195,6 \pm 14,0$	$209,7 \pm 14,1$	$169,8 \pm 13,0$	$177,1 \pm 13,3$	$190,9 \pm 13,8$	$123,2 \pm 11,1$
Muskelgewebe	$187,0 \pm 13,6$	$200,1 \pm 14,1$	$173,9 \pm 13,2$	$142,3 \pm 11,9$	$154,3 \pm 12,4$	$134,6 \pm 11,6$

Tabelle 6

Einfluß des Präparates MIGI-K auf den Zustand des Immun- und Hormonsystems
bei Sportlern unter Bedingungen großer Trainingsbelastungen (Gruppe B)

	E-POK Lymphozyten %	Reaktion BTA sFGA imp/min	Interferon,		Einh./ml	Hormone,		
			α	γ		Cortison	STG	Insulin ng/ml
Test	31,9 \pm 4,0	13130 \pm 3539	12,6 \pm 2,6	2	2	308,6 \pm 19,4	0,42 \pm 0,06	9,6 \pm 2,3
	63,0 \pm 2,7	12546 \pm 3509	251,2 \pm 0,87	2	2	193,9 \pm 28,6	1,11 \pm 0,3	8,7 \pm 0,05
Kontrolle	47,7 \pm 4,1	26021	63,1 \pm 4,7	2	2	302,5 \pm 24,6	0,45 \pm 0,006	8,0 \pm 0,6
	69,0 \pm 4,4	2225	32,0 \pm 0,0	2	2	204,5 \pm 78,8	1,01 \pm 0,7	12,1 \pm 4,12
Norm	75,0 \pm 8,4	55452 \pm 2530	64,0 \pm 0,5	52,5 \pm 0,3	60 bis 230	0 bis 7	2 bis 20	

Patentansprüche

1. Pharmazeutisches Präparat, dadurch gekennzeichnet, daß es ein saures Hydrolysat aus Mytilusarten

enthält.

2. Pharmazeutisches Präparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es ein aminosäure-, melanoidine- und spurenelementehaltiges saures Hydrolysat aus Mytilusarten enthält.

3. Pharmazeutisches Präparat nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es ein aminosäure-, melanoidine- und spurenelementehaltiges saures Hydrolysat aus *Mytilus edulis* und *Mytilus galloprovincialis* enthält.

4. Pharmazeutisches Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das aminosäure-, melanoidine- und spurenelementehaltige saure Hydrolysat Aminosäuren und Ammoniak zu 10 bis 15%, Melanoidine bis zu 0,06%, Lipide bis zu 0,07%, Spurenelemente bis zu 0,06%, Natriumchlorid 20 bis 25% und Wasser bis zu 65% enthält.

5. Pharmazeutisches Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Aminosäuren Asparagin, Threonin, Serin, Glutaminsäure, Prolin, Glycin, Alanin, Cystin, Valin, Methionin, Isoleucin, Tyrosin, Phenylalanin, Ornithin, Lysin, Hydroxy-Lysin, Histidin, Arginin und Taurin sind.

6. Pharmazeutisches Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß es je g Hydrolysat neben 2,1 bis 3,1 mg Ammoniak folgende Aminosäuren enthält:

Asparagin 23—32 mg;
Threonin 6,6—12,6 mg;
Serin 6,5—12,5 mg;
Glutaminsäure 32—44 mg;
Prolin 7,9—13,9 mg;
Glycin 9,4—17,4 mg;
Alanin 7,2—13,2 mg;
Cystin 1,6—2,6 mg;
Valin 7,2—11,2 mg;
Methionin 3,5—6,5 mg;
Isoleucin 8,1—14,1 mg;
Tyrosin 4,5—8,5 mg;
Phenylalanin 6,9—10,1 mg;
Ornithin 0,2—0,4 mg;
Lysin 13,1—20,1 mg;
Hydroxy-Lysin 0,45—0,75 mg;
Histidin 3,0—6,0 mg;
Arginin 10,4—17,4 mg und
Taurin 1,6—2,0 mg.

7. Pharmazeutisches Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß es je g Hydrolysat neben 2,6 mg Ammoniak folgende Aminosäurebestandteile enthält:

Asparagin 27,6 mg;
Threonin 9,6 mg;
Serin 9,5 mg;
Glutaminsäure 38,1 mg;
Prolin 14,9 mg;
Glycin 13,4 mg;
Alanin 10,2 mg;
Cystin 2,1 mg;
Valin 9,2 mg;
Methionin 5,0 mg;
Isoleucin 11,2 mg;
Tyrosin 6,5 mg;
Phenylalanin 8,5 mg;
Ornithin 0,3 mg;
Lysin 16,6 mg;
Hydroxy-Lysin 0,6 mg;
Histidin 4,5 mg;
Arginin 13,9 mg und
Taurin 1,8 mg.

8. Pharmazeutisches Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Hydrolysat als Spurenelemente Eisen, Phosphor, Chrom, Nickel, Zink, Kobalt, Molybdän, Mangan, Blei, Aluminium und Barium enthält.

9. Pharmazeutisches Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 4 oder nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß es, bezogen auf 1 ml des Hydrolysats, folgende Spurenelemente enthält:

Eisen 240—340 µg;
Phosphor 290—350 µg;
Chrom 20—26 µg;
Nickel 9,0—13,0 µg;
Zink 9,0—15,0 µg;
Kobalt 0,29—0,35 µg;
Molybdän 0,35—0,45 µg;
Mangan 3,6—4,35 µg;

- Blei 0,17—0,22 µg;
 Aluminium 0,018—0,023 µg und
 Barium 17—23 µg.
10. Pharmazeutisches Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 4, 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, daß es, bezogen auf 1 ml des Hydrolysats, folgende Spurenelemente enthält: 5
- Eisen 288 µg;
 Phosphor 320 µg;
 Chrom 23 µg;
 Nickel 11,4 µg;
 Zink 12,0 µg;
 Kobalt 0,32 µg; 10
 Molybdän 0,4 µg;
 Mangan 4,0 µg;
 Blei 0,2 µg;
 Aluminium 0,02 µg und
 Barium 20 µg. 15
11. Verwendung eines aminosäure-, melanoidine- und spurenelementehaltigen Hydrolysats aus *Mytilus*-arten, vorzugsweise aus *Mytilus edulis* und *Mytilus galloprovincialis* zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparates, insbesondere zur Modulierung des Immunsystems.
12. Verwendung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß ein aminosäure-, melanoidine- und spurenelementehaltiges Hydrolysat verwendet wird, das Aminosäuren und Ammoniak von 10 bis 15%, Melanoidine bis zu 0,06%, Lipide bis zu 0,07%, Spurenelemente bis zu 0,06%, Natriumchlorid 20 bis 25% und Wasser bis zu 65% enthält. 20
13. Verwendung nach Anspruch 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, daß ein Hydrolysat verwendet wird, das die Aminosäuren Asparagin, Threonin, Serin, Glutaminsäure, Prolin, Glycin, Alanin, Cystin, Valin, Methionin, Isoleucin, Tyrosin, Phenylalanin, Ornithin, Lysin, Hydroxy-Lysin, Histidin, Arginin und Taurin enthält. 25
14. Verwendung nach einem der Ansprüche 11 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß ein Hydrolysat verwendet wird, das je g Hydrolysat neben 2,1 bis 3,1 mg Ammoniak folgende Aminosäuren enthält:
- Asparagin 23—32 mg;
 Threonin 6,6—12,6 mg; 30
 Serin 6,5—12,5 mg;
 Glutaminsäure 32—44 mg;
 Prolin 7,9—13,9 mg;
 Glycin 9,4—17,4 mg;
 Alanin 7,2—13,2 mg; 35
 Cystin 1,6—2,6 mg;
 Valin 7,2—11,2 mg;
 Methionin 3,5—6,5 mg;
 Isoleucin 8,1—14,1 mg;
 Tyrosin 4,5—8,5 mg; 40
 Phenylalanin 6,9—10,1 mg;
 Ornithin 0,2—0,4 mg;
 Lysin 13,1—20,1 mg;
 Hydroxy-Lysin 0,45—0,75 mg;
 Histidin 3,0—6,0 mg; 45
 Arginin 10,4—17,4 mg und
 Taurin 1,6—2,0 mg.
15. Verwendung nach einem der Ansprüche 11 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß ein Hydrolysat verwendet wird, das je g Hydrolysat neben 2,6 mg Ammoniak folgende Aminosäuren enthält: 50
- Asparagin 27,6 mg;
 Threonin 9,6 mg;
 Serin 9,5 mg;
 Glutaminsäure 38,1 mg;
 Prolin 14,9 mg;
 Glycin 13,4 mg; 55
 Alanin 10,2 mg;
 Cystin 2,1 mg;
 Valin 9,2 mg;
 Methionin 5,0 mg;
 Isoleucin 11,2 mg; 60
 Tyrosin 6,5 mg;
 Phenylalanin 8,5 mg;
 Ornithin 0,3 mg;
 Lysin 16,6 mg;
 Hydroxy-Lysin 0,6 mg; 65
 Histidin 4,5 mg;
 Arginin 13,9 mg und

Taurin 1,8 mg.

16. Verfahren zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparates, insbesondere zur Modulation des menschlichen und tierischen Immunsystems, dadurch gekennzeichnet, daß man ein aminosäure-, melanoidine- und spurenelementhaltiges Hydrolysat aus *Mytilus edulis* und *Mytilus galloprovincialis* mit pharmazeutisch verträglichen Trägern und/oder Hilfsstoffen mischt.

17. Verwendung eines pharmazeutischen Präparates nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Stärkung des menschlichen und tierischen Immunsystems.

18. Verwendung eines pharmazeutischen Präparates nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Prophylaxe vor den schädlichen Wirkungen radioaktiver Strahlung und/oder Therapie derartiger Schädigungen.

19. Verwendung eines pharmazeutischen Präparates nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Prophylaxe vor Schädigungen durch UV-Strahlung und/oder zur Therapie derartiger Schädigungen.

20. Verwendung eines pharmazeutischen Präparates nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Prophylaxe vor den Wirkungen toxischer Stoffe und/oder zur Therapie derartiger Verletzungen.

21. Verwendung eines pharmazeutischen Präparates nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Behandlung von Entzündungen.

22. Verwendung eines pharmazeutischen Präparates nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Stimulation von Regenerationsprozessen nach Verletzungen und Operationen.

23. Verwendung eines pharmazeutischen Präparates nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Stimulation der Dekorporation von vom Organismus resorbierter Radionuklide.

24. Verwendung eines pharmazeutischen Präparates nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Stimulation der Blutproduktion, insbesondere unter Bedingungen der Chemo- und Radiotherapie von Geschwülsten.

25. Verwendung eines pharmazeutischen Präparates nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Behandlung bei physischem und/oder psychischem Streß.

26. Verwendung eines pharmazeutischen Präparates nach einem der Ansprüche 1 bis 10 als Geroprotektor.